Aus der Hautklinik der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. F. Nödl

Katamnestische Erhebungen zur Klinik, Therapie und Verlaufsweise des Melanoms unter Berücksichtigung der Jahre 1956 – 1966

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes

1969

Vorgelegt von
Ulrich Henn
geb. am 14. 6. 1942 in Simmern

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter
Referent: Prof. Dr. med. A. Schimpf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542713_0019

Aus der Hautklinik der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. F. Nödl

Katamnestische Erhebungen zur Klinik, Therapie und Verlaufsweise des Melanoms unter Berücksichtigung der Jahre 1956 – 1966

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes

1969

Vorgelegt von

Ulrich Henn

geb. am 14. 6. 1942 in Simmern

Dekan: Prof. Dr. med. H. Witter

Referent: Prof. Dr. med. A. Schimpf

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung fand am

6. Februar 1969

in Homburg / Saar statt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite:
I.	EINLEITUNG	4
A.	Vorbemerkungen zur Melanogenese	4
B.	Naevuszellnaevus und juveniles Melanom .	8
B.1.	Naevuszellnaevus	8
B.1.a)	Junktionsnaevus	9
B.1.b)	Compound Naevus	11
B.1.c)	Corialer oder intracutaner Naevus	11
B.2.	Das juvenile Melanom	12
C.	Das Melanom	15
C.1.	Das naevogene Melanom	15
C.2.	Das Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa (DUBREUILH)	2o
C.3.	Das Melanom d'emblée	24
II.	BEOBACHTUNGEN AM EIGENEN KRANKENGUT	26
A.	Diagnostische Maßnahmen	26
A.1.	Bemerkungen zu den Möglichkeiten und Grenzen der heutigen Melanomdiagnostik .	26
A.2.	Klinische Diagnose und histologischer Nachweis	29
A.3.	Weitere diagnostische Maßnahmen	3o
A.3.a)	Melaninnachweis im Urin	3o
A.3.b)	Sonstige Maßnahmen	3o

Seite:

B.	Klassifizierung der eigenen Fälle	32
B.1.	Geschlechts- und Altersverteilung	32
B.2.	Lokalisation der Primärtumoren	33
B.3.	Einteilung nach pathogenetischen Gesichtspunkten	35
B.4.	Zur Vorgeschichte	37
C.	Therapie	38
C.1.	Stadieneinteilung bei Therapiebeginn ...	38
C.2.	Beobachtungszeit nach Therapiebeginn ...	38
C.3.	Behandlungsmethoden und Therapieergebnisse	4o
C.4.	Beurteilung der eigenen therapeutischen Maßnahmen im Vergleich mit der Literatur	41
C.5.	Darstellung und Beurteilung der Therapieergebnisse, bezogen auf die Stadieneinteilung, im Vergleich mit der Literatur	43
D.	Zur Prognose	45
D.1.	Einfluß des Geschlechts auf die Prognose	45
D.2.	Einfluß von Größe, Lokalisation und Ausgangssubstrat des Primärtumors auf die Prognose	46
D.3.	Behandlungsdauer und Mortalitätsfrequenz	47
III.	ZUSAMMENFASSUNG	49
IV.	LITERATURVERZEICHNIS	53
	LEBENSLAUF	64

I. EINLEITUNG

A. Vorbemerkungen zur Melanogenese

Das Melanom stellt erfahrungsgemäß die bösartigste Haut- und Schleimhautgeschwulst dar, die wir kennen. Am Spektrum aller malignen Tumoren ist es zu etwa 1 % beteiligt. Nach Auffassung einiger Autoren (KRESBACH, RODÉ u.a.) ist die Zahl der Melanomfälle neuerdings im Zunehmen begriffen.

Als Melanom bezeichnet man heute stets ein malignes Melanoblastom; nach derzeitiger, allgemein anerkannter Ansicht ist der Tumor mit hoher Wahrscheinlichkeit als ein neurogenes Blastom aufzufassen (GARTMANN). Unter einem Melanosarkom versteht man lediglich noch die äußerst seltene bösartige Geschwulst, die aus dem blauen Naevus hervorgeht.

Da bei der Pathogenese der Melanome verschiedene Pigmentanomalien eine bedeutsame Rolle spielen, soll zunächst etwas näher auf das melaninbildende System eingegangen werden.

Für die Melanogenese ist nach HERZBERG ein bestimmtes Zellsystem zuständig, das sich bei den Säugetieren und beim Menschen höchswahrscheinlich vom Nervengewebe ableitet. Melanoblasten, Zellen, die selbst noch kein Pigment produzieren, aber Vorstufen

des späteren melaninbildenden Melanocyten darstellen, verlassen die früh embryonal angelegte Neuralrinne, um mit den Nerven an ihre Bestimmungsorte zu wandern, die vornehmlich an der Grenzfläche zweier Keimblätter gelegen sind (HERZBERG), so an den weichen Hirnhäuten, in perineuralen, perivaskulären, pericoelomatischen, dermalen und epidermocutanen Geweben und an den Grenzmembranen des Auges. Die Pigmentzellen der Iris, des Ziliarkörpers, der Aderhaut und des Retinapigmentepithels nehmen ihren Ausgang von der primären Augenblase, verhalten sich aber im übrigen ähnlich wie die von der Neuralleiste stammenden Zellen. An den erwähnten Determinationsstellen nehmen die Zellen etwa mit Beginn des 3. Embryonalmonats die Pigmentbildung auf und werden dann Melanocyten genannt. Die Melanocyten der normalen menschlichen Haut liegen an der Epidermis-Cutisgrenze als zwischen die Zellen der Basalschicht eingeschobene Dendritenzellen, auch "cellules claires" genannt. Ihre Identität mit den sogenannten Langerhansschen Zellen, die in den mittleren und höheren Lagen des Rete Malpighi verstreut liegen, wird heute vielfach bezweifelt. Die Melanocyten bilden ein Pigmentnetz in der Epidermis, aus dem sich später die Naevi entwickeln und von der 1o. Embryonalwoche an bis zum 5. Monat auch ein vollständiges dermales Pigmentlager, aus welchem sich später die blauen Naevi und der Mongolenfleck entwickeln können; der überwiegende Rest dieser kutanen Anlage schwindet aber postnatal (HERZBERG).

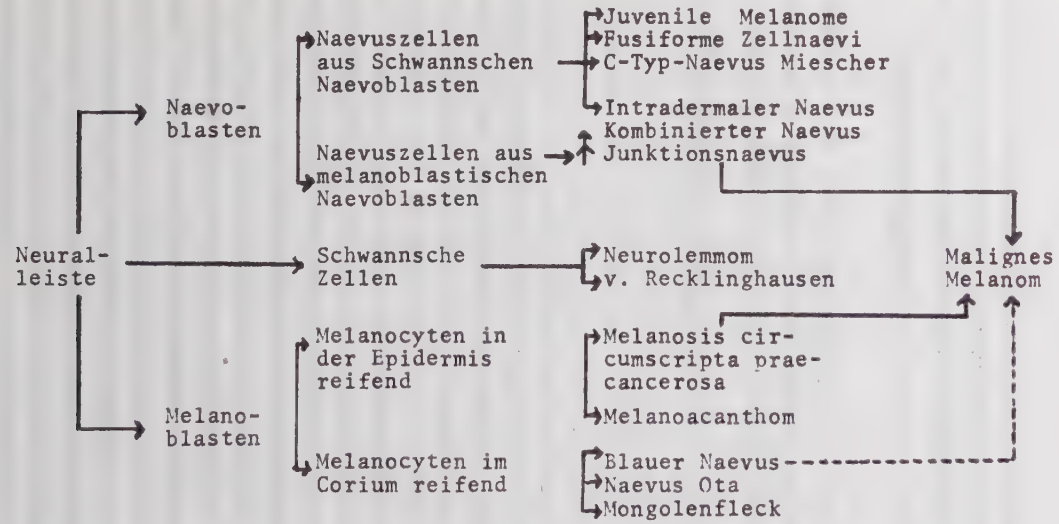
Im Verlauf der Melanoblastenabwanderung von der Neuralleiste können Störungen auftreten; so sind die bei fast allen Hellhäutigen regelmäßig vorkommenden Pigmentnaevi als gutartige Bildungen fehldifferenzierter Pigmentzellen zu betrachten. Weiterhin ist diese Fehldeterminierung von Bedeutung für die Entstehung von dermalen Naevi (z.B. Naevus bleu) und die Entwicklung von Melanomen an Orten, die normalerweise keine Pigmentzellen aufweisen.

Das häufige Vorkommen der Pigmentzellnaevi führte PINKUS und MISHIMA (1963) zu folgenden Überlegungen: Außer den Melanoblasten, den Vorläufern Schwann'scher und anderer Nervenelemente, verlassen auch Naevoblasten die Neuralleiste, aus welchen je nach ihrer Entwicklungspotenz verschiedene Naevusarten hervorgehen, wie aus folgendem Schema ersichtlich ist: s. Abb. I.

Die Hypothese von PINKUS und MISHIMA unterstützt die Ansicht MASSONS, wonach der Naevuszellnaevus sich aus zwei Komponenten aufbaut.

Mit Hilfe der vorstehend beschriebenen Hypothese läßt sich die Entstehung eines Melanoms im Bereich eines Naevuszellnaevus besser erklären als bisher: Die Umwandlung einer Naevuszelle in eine Tumorzelle wurde nie beobachtet. Nun finden sich aber in der junktionalen Zone, dem Ursprungsgebiet des Melanoms, nicht nur von Naevoblasten abstammende Naevuszellen, sondern auch von Melanoblasten sich herleitende Melanocyten. Nur diese Zellen sind am Aufbau eines malignen Melanoms beteiligt (BECKER, GARTMANN, HERZBERG u.a.).

Abbildung I:)[x]



Nach SCHAUB, MISHIMA und PINKUS: Histogenese der Naevuszelle.

)[x] MISHIMA, Y. u. F. SCHAUB: Origin of the nevus all. Proc. XII. Intern. Derm. Kongreß Exerpta medica Foundation, Amsterdam 1963, S. 1588

Das embryonale Pigmentbildungsgewebe besitzt gewisse Eigenschaften, die sich auch bei den Geschwulstzellen des Melanoms als jene Merkmale wiederfinden, durch welche die Sonderstellung des Melanoms gegenüber Carcinom und Sarkom bedingt und seine schrankenlose Malignität erklärbar wird (HERZBERG). So ist eine enorme Wanderungspotenz den Melanoblasten und den Melanomzellen gemein; weiterhin ist für beide die starke Auflockerung des Zellverbandes und die Ansammlung an Grenzmembranen charakteristisch. Die unmittelbare Anlagerung der Geschwulstelemente an das Kapillargrundhäutchen macht die massiven hämatogenen Streuungen verständlich (HERZBERG). Ein Melanom kann sich einmal im Bereiche eines Naevus entwickeln, zum anderen auf der Basis einer Melanosis circumscripta und zum dritten als Melanom d'emblée auf scheinbar gesunder unveränderter Haut.

B. Naevuszellnaevus und juveniles Melanom

Der Besprechung des naevogenen Melanoms sei zunächst eine Einteilung verschiedener Naevusformen vorangestellt (nach DELACRÉTAZ u. JAEGER).

B.1. Naevuszellnaevus

Die Abstammung der Naevuszellen ist auch heute noch nicht ganz geklärt. Wahrscheinlich verlassen sie bzw. ihre Vorstufen als eigenständige Elemente im

frühen Embryonalstadium die Neuralleiste, um sich später als eine Komponente in verschieden starkem Ausmaß am Aufbau der Naevuszellnaevi zu beteiligen. Diese Auffassung würde der oben erwähnten Annahme von PINKUS und MISHIMA entsprechen. Die meisten Naevi sind angeboren oder entstehen in der Kindheit. Aber auch im späteren Leben - bis etwa zum 4o. Lebensjahr - kommt es, meist schubweise, zum erneuten Auftreten sogenannter tardiver Naevi. Nach dem 4o. Lebensjahr neu entstandene "pigmentierte Naevi" sind bis zum Antritt des Gegenbeweises auf eine Melanosis circumscripta praeblastomatosa bzw. auf ein Melanom verdächtig (HERZBERG).

Für die histologische Einteilung hat sich am meisten das ALLENsche Schema bewährt. Dabei stellen die folgenden einzelnen Gewebsformen nur Ausschnitte eines einheitlichen Vorgangs dar: In der frühen Kindheit liegen die Naevuszellen nestförmig angeordnet überwiegend in den unteren Lagen der Epidermis und an der Epidermis-Cutisgrenze. In späteren Stadien setzt dann die sogenannte Abtropfung (MIESCHER) ein, d.h. die Naevuszellen senken sich mehr und mehr in die Cutis, wobei sie zunehmend Spindelform annehmen und zu ruhenden Nestern von cutanen Naevi ausreifen.

B.1.a) Junktionsnaevus (Grenzflächennaevus)

Histologisch kann man junktionale Aktivität an der Epidermis-Cutisgrenze beobachten, d.h. Proliferation intraepidermaler Naevuszellen, die sich zu

Zellhaufen und -nestern in den Basalschichten der Epidermis anordnen. In der Cutis finden sich keine pigmentbildenden Zellen. Die junktionale Aktivität ist nicht gleichbedeutend mit maligner Entartung. Zwar entwickeln sich die naevogenen Melanome überwiegend aus Junktionsnaevi, jedoch ist die Tendenz zur malignen Entartung, besonders bei Formen mit regelmäßig angeordneten Naevuszellnestern, relativ gering (s. EWALD u. SCHRUDDE). ALLEN unterscheidet einen Typ I des Junktionsnaevus, der sich im mikroskopisch-anatomischen Bild durch intraepidermale Zellnester auszeichnet, wobei die Zellen nicht durch Interzellularbrücken miteinander verbunden sind, ein helles, oft mit Melanin beladenes Plasma und einen ovalen Kern mit Nucleolus besitzen, vom Typ II, bei welchem sich alle Zeichen der malignen Entartung finden, wie sie in genau derselben Weise auch bei in Melanom übergehender Melanosis circumscripta praeblastomatosa anzutreffen sind, nämlich Hyperchromie des Kernes, Zunahme des Kernvolumens, Mitosen, Vakuolisierung des Plasmas und bandähnliche lymphocytäre Reaktion der oberen Cutis.

Der Grenzflächennaevus wird überwiegend bei Kindern beobachtet, bei älteren Kindern und jugendlichen Erwachsenen kommen meist gemischte Naevi vor, während Erwachsene in der Regel Träger ruhender, corialer Naevi sind.

Klinisch imponiert die Hautveränderung als sehr verschieden große, in der Regel flache oder leicht er-

habene, meist weiche, unbehaarte pigmentierte Efflo-reszenz von brauner bis bräunlich-schwarzer oder seltener schiefrig-blauschwarzer Farbe. Sie kann an jeder Stelle der Körperoberfläche angetroffen werden. Naevi der Palmar-, Plantar- und Genitalgegend sind fast stets Junktionsnaevi.

B.1.b) Compound Naevus

Im weiteren Verlauf des Abtropfungsvorgangs entwickelt sich der Junktionsnaevus weiter zum Compound Naevus (gemischter Naevus). Mikroskopisch-anatomisch ist der Compound Naevus dadurch ausgezeichnet, daß sich Naevuszellen teils im oberen Corium befinden, teils noch in Lösung von der Epidermis begriffen sind. Von den an der Epidermis-Cutisgrenze gelegenen Anteilen des gemischten Naevus kann evtl. maligne Entartung ausgehen (nach DELACRÉTAZ u. JAEGER).

B.1.c) Corialer oder intracutaner Naevus.

Histologisch finden sich Naevuszellen in der Cutis, in den oberen Anteilen in Nestern und Strängen angeordnet, in den unteren als weit auseinander gelegene Einzelzellen. Die Epidermis ist frei von Naevuszellen.

In der Cutis ruhende Naevi entarten nie zu Melanomen (DELACRÉTAZ u. JAEGER). Makroskopisch unterscheidet man je nach der Oberflächengestaltung verschiedene Formen, wie solche mit papillomatöser oder papillomatös-verrucöser Oberfläche.

Mit fortschreitendem Lebensalter läßt sich ein Abfall der junktionalen Aktivität und eine Zunahme der dermalen Naevi registrieren (LUND u. STOBBE). Dermale Naevi überwiegen im Kopf- und Halsbereich, ihre Zahl sinkt in kranio-caudaler Richtung mehr und mehr, während die der Junktionsnaevi in derselben Richtung zunimmt.

B.2. Das juvenile Melanom

Diese normalerweise benigne Pigmentgeschwulst wurde 1948 von SPITZ erstmalig beschrieben und als ein eigenständiger Naevustyp aufgefaßt, der weder in die Gruppe der Zellnaevi noch in die der Melanome einzuordnen, sondern als gutartige Melanomvariante oder als melanomähnliche Zellnaevusvariante zu betrachten sei. Diese Auffassung wird heute z.B. von ALLEN und SCHUHMACHERS-BRENDLER geteilt, andere dagegen - z.B. SCHUERMANN; STEIGLEDER u. WELLMER - sehen das juvenile Melanom als einen hochaktiven Compound Naevus an.

Im Gewebsbild bestehen auf der einen Seite fließende Übergänge zum Naevuszellnaevus - das juvenile Melanom kann Teil eines Zellnaevus sein oder umgekehrt, je nachdem welcher Teil überwiegt - andererseits fällt zellmorphologisch eine starke Ähnlichkeit mit dem Melanom auf (SCHUHMACHERS-BRENDLER). Im einzelnen lassen sich (nach DELACRÊTAZ u. JAEGER) folgende Besonderheiten feststellen: In den untersten Epidermisschichten sind die Basalzellen meist nicht mehr er-

kennbar, die Zellen typischer Naevuszellnester grenzen nach oben direkt an die Stachelzellschicht, nach unten unmittelbar an den Papillarkörper. Die einzelnen Nester selbst sind noch deutlich durch gleichmäßige Abstände voneinander abgetrennt. Die polymorphen, teils länglich, teils kuboid, teils tennisschlägerartig gestalteten Zellen sind größer als gewöhnliche Naevuszellen (SCHUHMACHERS-BRENDLER; COUPERUS u. RUCKER). Sie besitzen ein azidophiles, homogen erscheinendes Plasma und einen meist ovalen Kern mit einem oder zwei Nucleoli. Es finden sich zahlreiche normale Mitosen. Die länglichen myoblastoiden Zellen enthalten oft zwei oder mehrere Kerne; sie bilden einen eigentümlichen Typ von Riesenzellen, die deutlich von Naevusriesenzellen unterschieden sind (diese besitzen dunklere Kerne und ihr Plasma ist spärlicher). Die mehrkernigen Zellen sind in den höheren und tieferen Anteilen der Cutis gelegen; mit wachsender Entfernung von der Epidermis-Cutisgrenze werden sie zunehmend reifer und monomorpher. Von der gewöhnlichen Form des juvenilen Melanoms läßt sich eine kompakte Form abgrenzen, welche sich durch besonders stark ausgeprägte Bindegewebsproliferation auszeichnet (SCHUHMACHERS-BRENDLER). Obwohl der Entstehung des juvenilen Melanoms eine Melanocytenproliferation zugrunde liegt, fällt die DOPA-Reaktion der Pigmentzellen negativ aus (WORINGER).

Das juvenile Melanom tritt fast immer vor der Pubertät auf, am häufigsten zwischen dem 3. und 8. Lebens-

jahr. Prädilektionsstellen sind das Gesicht, auch Unterarm, Knie und Wade, seltener der Stamm; auch an der Zunge (JERNSTRÖM u. APONTE) und an den Konjunktiven (GARTMANN u. THURM) kann die Veränderung lokalisiert sein. Sie entsteht in der Mehrzahl der Fälle spontan (sonst auch nach Verletzungen und im Gefolge einer Eruption) als ein etwa erbs- oder manchmal auch bis bohnengroßes Knötchen von hellrosa, dunkelrötlicher oder auch gelblich-grauer, sehr selten brauner oder schwarzer Farbe mit glatter, gespannter, leicht erhabener, gewölbter Oberfläche (HEITE). Die Konsistenz ist derb, fibrös, selten weich. Manchmal wird die Effloreszenz von einem hyperämischen Randsaum umgeben, oder es finden sich Teleangiektasien in der Peripherie. Bei Druck mit dem Glasspatel erscheint das Knötchen schiefergrau, von grau-braunen Flecken durchsetzt. DUPERRAT hält dieses Zeichen für pathognomonisch. Das juvenile Melanom pflegt sich innerhalb weniger Tage oder Monate zurückzubilden und wandelt sich später meist in einen ruhenden corialen Naevus um. Es bleibt nur ausnahmsweise bis ins Erwachsenenalter bestehen. Von den meisten Autoren wird die Benignität der Geschwulst nicht bezweifelt, obwohl über ihren Malignitätsgrad noch keine endgültige Klarheit herrscht. ALLEN u. SPITZ beschrieben Lymphknotenmetastasen, die sich später zurückbildeten. ALLEN nimmt eine maligne Umwandlung bei etwa 6 % der Fälle an.

Differentialdiagnostisch müssen u.a. folgende Hautveränderungen berücksichtigt werden: Fibrom, Histiocytom, Keloidnarbe, verschiedene Naevi, Verruca vulgaris, Sarkoidose und eine torpide Follikulitis.

C. Das Melanom

C.1. Das naevogene Melanom

Über die Häufigkeit der naevogenen Melanome sind die einzelnen Autoren völlig verschiedener Ansicht. Dies sei anhand der Abbildung II veranschaulicht (s. S.16).

Daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Naevus und Melanombildung besteht, wird jedoch allgemein angenommen. Im Durchschnitt vermutet man heute eine naevogene Melanomentstehung in etwa 3o % der Fälle. VENKEI u. SUGÁR u.a. geben bei der Bewertung der Frequenz naevogener Melanome zu bedenken, daß Naevi so häufig vorkommen - im Durchschnitt 3o bis 4o pro Person -, Melanome dagegen so selten - umgerechnet 1,8 pro 1oo ooo der jährlich erfaßten Fälle an der Hautklinik Budapest. Dies würde bedeuten, daß nur einer unter 1 ooo ooo Naevi der malignen Entartung anheim fällt.

Die maligne Umwandlung ist offenbar an den Abtropfungsvorgang während der Naevusentwicklung gebunden, Melanome können sich also nur aus Junktionsnaevi, evtl. auch aus den junktional aktiven Gewebsanteilen

von Compound Naevi heraus entwickeln. Ein Melanom entsteht auch im Bereich eines Naevuszellnaevus stets auf dem Boden epidermaler Veränderungen, die zellmorphologisch der Melanosis circumscripta praeblastomatosa entsprechen (GARTMANN; HERZBERG; NÖDL; KALKOFF; SCHUERMANN). Es sind also nicht gutartige Naevuszellen, aus denen die Tumorzellen hervorgehen, sondern die epidermisständigen, maligne entarteten neurogenen Melanocyten.

Abbildung II:)[x]

Häufigkeit des naevogenen Melanoblastoms

A u t o r	Häufigkeit in %
ALLEN u. SPITZ	1o,o
GLEAVE	2o,o
SANYIN	23,o
BECKER	25,o
HORWITZ	36,o
SYLVÉN	4o,o
BRODERS u. McCARTY	5o,o
HELLRIEGEL	54,o
FARELL	6o,o
WEBSTER u. STEVENSON	65,o
REITMANN	69,o
MIESCHER	75,o
DECKNER	8o,o

)[x] Aus RODÉ: Die klinischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des Melanoblastoms; Budapest 1962

Das naevogene Melanom kann entsprechend der Verteilung der Junktionsnaevi auf der gesamten Körperoberfläche entstehen, ohne Vorliebe für besondere Lokalisationen zu zeigen. Klinisch macht sich die maligne Entartung eines Naevus durch die sogenannten Mobilisierungs- oder Entartungssymptome bemerkbar (nach HEITE):

1. Vorwölbung und Erhabenerwerden der im Hautniveau liegenden oder sehr flachen Hautveränderung.
2. Dunklerwerden einzelner Abschnitte des vorher weniger stark pigmentierten Hautbezirkes.
3. Ausbildung eines auffallenden entzündlichen Hofes um die Effloreszenz.
4. Blutung, Erosion oder Ulzeration und Krustenbildung.
5. Auftreten örtlicher Satellitenherde in der Umgebung des Primärherdes.
6. Subjektiv Gefühle des Kribbelns, Juckens, Brennens oder Stechens.

Diese Symptome sind auch bei einem bereits entwickelten Melanom zu beobachten, andererseits können sie vorgetäuscht werden durch Traumatisierung oder pyogene Infektion, auch durch Cysten- oder Fremdkörpergranulombildung in der Umgebung oder unterhalb eines Naevuszellnaevus. Klinisch ist es also nicht eindeutig möglich festzustellen, ob nur eine Entzündungsreaktion in einem Naevus vorliegt, oder ob ein "mobilisierter" Naevus sich schon maligne umwandelt (SCHUERMANN; VENKEI u. SUGÁR).

Histopathologisch zeigen sich als wichtigste Kriterien der malignen Entartung folgende Veränderungen (nach DELACRÉTAZ u. JAEGER):

1. Ausgesprochene Polymorphie und Mitosen der Melanocyten, die sich einzeln oder in Gruppen aus dem Zellverband an der Epidermis-Cutisgrenze lösen und teils intraepidermale, teils epidermocutane Zellnester bilden.
2. Schon in diesem Stadium bildet sich im subpapillären Bereich eine massive lymphoplasmocytäre Infiltration aus und ein ausgedehntes Ödem im Unterhautgewebe um den Tumor herum. Das entzündliche Infiltrat kann sich bis zur Epidermis-Cutisgrenze ausbreiten, auch darüber hinaus, so daß die Abgrenzung der einzelnen Gewebsbestandteile der Haut zunehmend schwieriger wird.
3. Mit der weiteren Entwicklung des Melanoms erfährt die Basalzellschicht eine immer mehr fortschreitende Auflösung ihrer Struktur. Die Tumorzellen wuchern nach und nach in die Cutis ein, einmal von einzelnen epidermocutanen Nestern aus, zum anderen in gesamter Ausdehnung von der Epidermis-Cutisgrenze. Die Epidermis zeigt oft Akanthose, deren Ausmaß der Einwucherungstiefe des Tumors entspricht (ALLEN). Neben der Invasion von Melanomzellen in die Tiefe kann man gleichzeitig auch das Aufsteigen einzelner Tumorzellen oder Zellnester in die oberen Epidermislagen bis ins Stratum corneum hinein beobachten. In der Cutis finden sich Melanophagen, die in manchen Fällen dort sehr

gehäuft anzutreffen sind. Die Frage nach den Ursachen der malignen Umwandlung eines Naevus in ein Melanom ist auch heute noch praktisch unbeantwortet. Manche Hinweise geben zu der Vermutung Anlaß, daß bei Kindern und Greisen Faktoren vorhanden sind, welche die Entwicklung eines Tumors aus einem Naevus unterdrücken. Diese Faktoren sind bei Erwachsenen in geringerem Ausmaß vorhanden, hier anscheinend wiederum am wenigsten bei Graviden (nach HEITE).

Dem Einfluß von Traumen auf die maligne Entartung von Naevi wird heute im allgemeinen längst nicht mehr die Bedeutung beigemessen wie in früheren Jahren. Nach Ansicht vieler Autoren genügt zumindest ein einmaliges Trauma nicht, um einen Naevus in ein Melanom umzuwandeln (MIESCHER; GOTTRON; GERTLER; KALKOFF; BOHNSTEDT; SCHUERMANN u.a.). Ob häufig wiederkehrende Irritierungen oder Dauertraumen eine auslösende Rolle spielen, ist noch nicht erwiesen, dürfte sich aber als nicht sehr wahrscheinlich herausstellen. Nach GARTMANN trifft ein Trauma fast immer ein schon in der Entwicklung befindliches oder schon ausgebildetes Melanom, und die Manifestierungssymptome der malignen Entartung (Pruritus, kleine Blutungen, seröse Sekretionen oder Krustenbildung) werden dann, entsprechend dem Kausalbedürfnis des Laien, nachträglich auf den Einfluß eines Traumas zurückgeführt. Gegen die Bedeutung von exogenen Faktoren spricht die Tatsache, daß Hände und Finger, die am häufigsten verschiedenen Irritationen ausgesetzt

sind, nur zu 5,87 % den Ursprungsort für Melanome darstellen, obwohl Naevuszellnaevi dort ebenso häufig vorkommen wie an den Füßen. Auch Mitteilungen darüber, daß chronisch schädigende Einflüsse - wie UV-Bestrahlung oder tägliches Rasieren - zur Ausbildung eines Melanoms führen, sind sehr selten und nie beweisend (GARTMANN). So müßte z.B. das Gesicht bedeutend häufiger den Boden für die maligne Umwandlung abgeben, wenn die UV-Bestrahlung die dafür verantwortliche Noxe wäre. Bei der Entstehung von Melanomen am Auge und an den inneren Organen schließlich kommt der Entwicklung von Traumen überhaupt keine erkennbare Bedeutung zu.

C.2. Das Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praeblastomatosa (DUBREUILH)

Die Melanosis circumscripta praeblastomatosa (M.c.p.), 189o erstmalig von HUTCHINSON als "senile freckles" beschrieben, tritt fast nur in der 2. Lebenshälfte, überwiegend bei Frauen, auf. Sie befällt vorzugsweise Stirn und Wange, auch die Mundschleimhaut oder die Konjunktiven, wesentlich seltener den Stamm und die Extremitäten (s. DELACRÉTAZ u. JAEGER). Makroskopisch imponiert die Veränderung als meist einzeln auftretender wolkig aussehender Fleck von verschiedener Ausdehnung (stecknadelkopf- bis zu kleinhandtellergroß und darüber hinaus in späteren Stadien) und unregelmäßiger, bogenförmiger Begrenzung. Der

befallene Hautbezirk ist anfangs meist bräunlich verfärbt, später oft mit einzelnen, stärker hervortretenden schwärzlichen Flecken durchsetzt, aber auch andere Farbschattierungen, wie grau, schwärzlich-blau oder dunkelbraun, können vorkommen. Gelegentlich ist die Oberfläche ganz fein oder psoriasiform geschuppt.

Außer dieser bekannten Form kann die M.c.p. - anscheinend häufiger bei jüngeren Personen - auch in Gestalt einer klein- bis kleinstfleckigen, mehr oder minder scharf umschriebenen Pigmentierung vorliegen (GARTMANN) und dann leicht zu Verwechslungen mit Pigmentnaevi, Naevuszellnaevi und blauen Naevi Anlaß geben.

Für den Verlauf der M.c.p. ist kennzeichnend, daß sie jahre- bis jahrzehntelang unverändert bestehen bleiben kann (nach SCHUERMANN im Durchschnitt 13 Jahre). Nach diesem verschieden lang andauernden symptomlosen Intervall macht sich in zunehmendem Maße die Tendenz zu einer Farbintensivierung, Ausdehnung und Strukturumwandlung des Krankheitsherdes bemerkbar. Nach DELACRÉTAZ u. JAEGER nimmt der anfangs bräunliche Fleck eine dunkelbraune bis schwarze Tönung an, das Zentrum oder die Randpartien weisen Depigmentierungen, spontane Vernarbungen und Atrophien auf. Im weiteren Verlauf manifestiert sich die maligne Umwandlung oft plötzlich durch eine oder mehrere kleine infiltrierte Papeln, die juk-

ken und leicht bluten. Die entartende M.c.p. bietet also dieselben Symptome wie der in maligner Umwandlung begriffene Naevus, nämlich auffallendes Wachstum, tintenartige Verfärbung, entzündliche Infiltration in der Umgebung, gegebenenfalls auch Erosionen und Blutungen.

Den verschiedenen makroskopisch-klinischen Stadien lassen sich histologisch 3 deutlich voneinander abgrenzbare Abschnitte zuordnen (nach DELACRÉTAZ u. JAEGER):

I. Stadium der Hyperpigmentierung.

Der unregelmäßigen fleckförmigen Hyperpigmentierung liegt eine überwiegend auf das Stratum basale beschränkte diffuse Melanocytenanhäufung zugrunde. Außer der Unruhe im Zellbild und einer Kernpolymorphie finden sich nur geringe cytologische Veränderungen. Einzelne Melanocyten in der Basalzellschicht scheinen aufgetrieben, ihre Kerne groß und rund und die Plasmastruktur verwischt. Der Zelleib enthält reichlich fein verteilte Melaningranula. In der Cutis werden regelmäßig Melanophagen angetroffen, nicht selten ist ein spärliches Plasma- und Rundzelleninfiltrat zu beobachten.

II. Stadium der Segregierung.

Das Gewebsbild ist hierbei nicht immer einheitlich; entweder herrscht die Auflockerung einzelner Zellen oder ganzer Zellverbände vor, oder es entstehen kleinere oder größere Zellnester, die bis ins

Stratum corneum auswandern können (und dann makroskopisch als schwarze Flecken imponieren), endlich kann sich der Prozeß auch nahezu flächenhaft ausbreiten und zu weitgehender Umstrukturierung einer breiten Epidermisschicht führen. In diesem zweiten Stadium kommt es in einigen Teilen der Epidermis zur Depigmentation und Atrophie der Epidermisleisten. In der Cutis befinden sich pigmentbeladene Melanophagen.

III. Stadium der Abtropfung.

Der Übergang in das Abtropfungsstadium erfolgt, wenn segregierte Melanocyten von der Epidermis in die Cutis abwandern. Die Entzündungsreaktion wird deutlicher, Mitosen in den abgetropften Zellen lassen erkennen, daß die Umwandlung in ein Melanom eingesetzt hat.

Die M.c.p. stellt eine echte Praeblastomatose dar, ist also nicht als Carcinoma in situ aufzufassen (SCHUERMANN). Dafür sprechen die jahrzehntelang währende Benignität der Hautveränderung, die Heilung nach einfachen therapeutischen Heilmethoden und die Spontanheilung, die bei ca. 25 % der Fälle beobachtet werden.

Etwa 25 - 3o % aller Melanome entstehen aus einer M.c.p. (RODÉ; MIESCHER). Die Therapie des Morbus Dubreuilh besteht entweder in Grenzstrahlenbehandlung oder Excision, die z.B. FRIEDERICH dann empfiehlt, wenn klinisch noch keine Anzeichen für eine Melanom-

entstehung vorliegen. Chirurgische Radikalmaßnahmen sind im allgemeinen auch bei bereits ausgebildeten Melanomen selten notwendig (s. EWALD u. SCHRUDDE), da das Melanom auf der Basis einer M.c.p. nur wenig zur Metastasenbildung neigt (KORTING u.a.).

C.3. Das Melanom d'emblée

Die Zahl der Melanome, die sich aus scheinbar gesunder unveränderter Haut heraus entwickeln, ist gegenüber den beiden vorher besprochenen Formen am geringsten (DELACRÉTAZ u. JAEGER; RODÉ). Anfangs weist ein solches spontan entstandenes Melanom keine Besonderheiten auf, daher entzieht es sich viel eher der Frühdiagnose und Prophylaxe als die naevogen oder aus einem Morbus Dubreuilh entstandenen Malignome (HEITE).

Im Beginn überragt der Tumor kaum die Hautoberfläche, er kann aber auch in gestielter Form vorliegen, gelegentlich nur leicht oder nicht pigmentiert sein und dann ein rötliches Aussehen haben. Meist nimmt er jedoch die Gestalt eines tief-schwarz pigmentierten, oft von einer entzündlich erythematösen Randzone umgebenen weichen Knötchens an, welches sich relativ rasch wachsend vergrößert, entweder global bis zu Haselnuß- oder Kleinapfelgröße, oder in oberflächlicher Ausbreitung mit einzelnen, bald stark proliferierenden Bezirken. Der pathologisch veränderte Bereich weist oberflächlich Erosionen und Ulzerationen

auf und kann bei ganz geringen mechanischen Irritationen bluten. Häufig entwickeln sich schon früh sekundäre Melanomknötchen in der Umgebung des Primärtumors; auch zur Fernmetastasierung, besonders auf hämatogenem Weg, neigt das Melanom d'emblée in ausgeprägtem Maß (RODÉ).

II. BEOBACHTUNGEN AM EIGENEN KRANKENGUT

A. Diagnostische Maßnahmen

A.1. Bemerkungen zu den Möglichkeiten und Grenzen der heutigen Melanomdiagnostik

Der Darlegung der eigenen diagnostischen Maßnahmen soll eine kurze Erörterung des gegenwärtigen Standes der Melanomdiagnostik vorausgeschickt werden.

Die histologische Bestätigung der klinisch durch die Inspektion gestellten Verdachtsdiagnose Melanom stellt heute nach wie vor das einzig sichere Vorgehen zur Erkennung des Tumors dar (GERTLER). Die in den letzten Jahren von verschiedenen Autoren aufgezeichneten Möglichkeiten einer diagnostischen Abgrenzung des Tumors mit Hilfe von labortechnischen Methoden, z.B. die Messung der Aktivitätszunahme der Tyrosinase im Serum mit C 14 (FITZPATRICK, GRUPPER) oder der Antityrosinase (GRUPPER), der Nachweis einer Ansammlung von P 32 im Tumor (BAUER u.a.) oder die Feststellung von Temperaturunterschieden zwischen dem Tumorgewebe und der unversehrten umgebenden Hautzone (VENKEI u. BAKOS) haben sich nicht für zuverlässig genug erwiesen, um sich als Routineuntersuchungen durchsetzen zu können und bedürfen daher einer weiteren Ausarbeitung (SCHUERMANN, RODÉ).

Nur 5o % der klinisch als Melanom diagnostizierten Fälle lassen sich histologisch als solches bestäti-

gen (ALLEN u.a.). Auf der anderen Seite werden weniger als 5o % der histologisch gesicherten Melanome klinisch primär richtig erkannt. Das voll entwickelte Melanom hat eine ziemlich charakteristische morphologische Beschaffenheit: Der Tumor ist flach oder stärker erhaben, knotig oder halbkugelig, dunkelblau bis schwarz gefärbt, mit einem dunkelbraunen oder braun-schwarzen Rand (RODÉ). Die Konsistenz ist weich bis mäßig derb. Das Wachstum des Primärtumors erfolgt nicht gleichmäßig; Zeiten des Stillstandes wechseln mit plötzlicher Wachstumsbeschleunigung. Amelanotische, rötlich oder livide getönte Formen leiten durch feinste graue, spiralige oder geweihartige Linien, die manchmal recht unauffällig die Oberfläche durchziehen und eine grau-schwärzliche oder braune Randstreifenbildung auf die Verdachtsdiagnose Melanom (GARTMANN).

Zu diagnostischen Irrtümern führen bei der klinischen Beurteilung hauptsächlich folgende Hautveränderungen: Pigmentnaevi, blaue Naevi, Spinaliom, pigmentiertes Basaliom, Verrucae vulgares, Granuloma pyogenum, Angiofibrome, Angiokeratome, thrombosierte Angiome und Kapillarneurysmen.

Histopathologisch läßt sich ein Melanom meist ohne größere Schwierigkeiten von den genannten Veränderungen abgrenzen (VENKEI u. SUGÁR; DELACRÉTAZ u. JAEGER). Differentialdiagnostisch müssen vor allem Naevuszellnaevi mit starker junktionaler bzw. epidermaler Aktivität, die Melanosis praeblastomatosa und das juvenile Melanom berücksichtigt werden, während

dem entarteten blauen Naevus wegen seines außerordentlich seltenen Vorkommens weniger Bedeutung zukommt (NÖDL). Auch die Unterscheidung von einem undifferenzierten Epitheliom ist nicht immer einfach (DELACRÉTAZ u. JAEGER). Die wichtigsten Kriterien, die ein Melanom von einem Naevuszellnaevus und einer beginnenden M.c.p. unterscheiden, sind die zahlreichen atypischen Mitosen sowie die lymphocytäre Infiltration und Ödembildung in der Subcutis (DELACRÉTAZ u. JAEGER).

Insgesamt ist auch der histologische Befund des Melanoms mit einer Fehlerquelle von 1o - 3o % behaftet (SWERDLOW; BECKER u.a.).

Weiter können als für den Nachweis eines Melanoms spezifische diagnostische Maßnahmen die Thormälensche und die Jaksch'sche Probe angesehen werden (RODÉ); diese fallen aber erst nach Eintritt einer generalisierten Metastasierung positiv aus, also zu einem Zeitpunkt, wo sich die Melaninüberschwemmung des Organismus am Nachdunkeln auch des unbehandelt längere Zeit stehenden Urins manifestiert (HEITE). Der Melaninnachweis im Urin läßt sich lokalisationsdiagnostisch nicht genau verwerten; so kann man ihn im Einzelfalle nicht als Charakteristikum für bestehende Lebermetastasen gelten lassen (RODÉ), wenn auch bei der Gesamtbetrachtung einer größeren Zahl von Fällen eine positive Korrelation zwischen Lebermetastasen und Melaninausscheidung erkennbar wird, da die Leber, neben der Haut und dem Gehirn, das von der Metastasierung am meisten betroffene Organ darstellt (WALTHER). Die Leberfunktionsproben fallen bei Lebermetastasen nicht überzu-

fällig häufig positiv aus, so daß auch ihnen bezüglich der genaueren Lokalisierung von vermuteten Metastasen in inneren Organen nur eine beschränkte Aussagekraft zukommt. Überhaupt gibt es bis heute keine routinemäßig durchführbare diagnostische Methode, um Melanommetastasen von unspezifischen Prozessen in inneren Organen abzugrenzen (RODÉ). Herzmetastasen machen sich z.B. wie eine Myokarditis bemerkbar, Hirnmetastasen haben - wenn sie groß oder zahlreich genug sind - die üblichen Symptome von Hirntumoren zufolge und ein solitärer metastatischer Lungenherd unterscheidet sich röntgenologisch in nichts von einem Bronchialcarcinom oder einem sonstigen Rundherd der Lunge.

A.2. Klinische Diagnose und histologischer Nachweis

Von 1956 bis 1966 wurden an unserer Klinik 59 Patienten mit klinisch diagnostiziertem Melanom erfaßt. Die klinische Diagnose ließ sich bei 48 Fällen (83 %) histologisch bestätigen. In 8 Fällen konnte der histologische Nachweis eines Melanoms nicht erbracht werden; es handelt sich dabei um diejenigen Patienten, die nur mit Röntgenstrahlen oder "schnellen Elektronen" behandelt wurden. In 3 weiteren Fällen war histologisch eine sichere diagnostische Beurteilung des Tumors nicht möglich, d.h. die Frage "noch gutartig - schon maligne" konnte nicht eindeutig beantwortet werden. Dabei imponierten die Hautveränderungen klinisch jeweils als M.c.p., Naevuszellnaevus und Naevus bleu. Interessanterweise konnte bei dem

letztgenannten Fall nach der sehr hohen therapeutischen Strahlenbelastung von über 2o ooo r eine intensive Melanurie beobachtet werden, die sich aber diagnostisch nicht verwerten ließ, da keine Metastasen nachgewiesen wurden; histologisch war ein wesentlicher Abtransport von Melanin aus dem bestrahlten Areal faßbar. - Sehr schwierig gestaltete sich die histologische Diagnose eines sich später als achromatisches Melanom ausweisenden Tumors, der im Gewebsbild die Merkmale eines undifferenzierten Epithelioms aufwies. Insgesamt waren 5 der histologisch verifizierten Melanome achromatische Formen.

A.3. Weitere diagnostische Maßnahmen

A.3.a) Melaninnachweis im Urin

Zu den weiteren von uns durchgeführten diagnostischen Maßnahmen ist zu bemerken, daß nur bei 3 Fällen im Finalstadium eine deutliche Melanurie festgestellt werden konnte. Die Melaninausschwemmung muß praemortal allerdings nicht zwangsläufig nachweisbar sein; auch eine vorher bestehende spontane Melanurie kann ante finem endgültig ausbleiben (RODÉ).

A.3.b) Sonstige Maßnahmen

Die bei unseren Fällen im Rahmen der Tumornachuntersuchung routinemäßig durchgeführte Röntgenkontrolle der Lungen deckte in 2 Fällen, bei denen

klinisch starker Verdacht auf generelle Metastasierung bestand, Lungenprozesse auf, welche die für ein Bronchialcarcinom typischen Kriterien boten. Wenn auch der autoptische Beweis aussteht und spezifische Tumorzellen im Pleuraexsudat nicht nachgewiesen wurden, so darf doch die Wahrscheinlichkeit, daß es sich in beiden Fällen um Metastasen handelte, als sehr hoch veranschlagt werden. Der Strahlenmelanurie konnten wir - schon wegen der geringen Zahl unserer röntgenbestrahlten Fälle - nicht den hohen diagnostischen Aussagewert beimessen, der ihr nach RODÉ zukommt. Auch KORTING fand eine Strahlenmelanurie nicht als überzufällig häufigen Befund.

Abschließend sei noch festgestellt, daß von einem Vergleich unserer Befunde mit den Ergebnissen größerer Melanomstatistiken keine beweiskräftigen Aussagen erwartet werden können, da die Zahl der von uns erfaßten Patienten zu gering ist, um eine exakte statistische Aufschlüsselung zu erlauben. Wir sind jedoch - mit KRESBACH - der Meinung, daß "in Anbetracht der außerordentlichen Bösartigkeit und der vielen noch offenen Fragen der Krankheit auch die Berichte von Einzeluntersuchern durchaus berechtigt sind".

B. Klassifizierung der eigenen Fälle

B.1. Geschlechts- und Altersverteilung

Männer und Frauen sind bei unserer Aufstellung zu gleichen Teilen vertreten (3o Männer, 29 Frauen). Das Maximum der Morbiditätsfrequenz erstreckt sich in unserem Krankengut auf das 4. Lebensjahrzehnt, es folgen die 5. und 3., dann die 2. Dekade (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Altersverteilung in unserem Krankengut

Dekade	Männer	Frauen	Summe
2.	1	5	6
3.	7	5	12
4.	8	7	15
5.	6	4	1o
6.	2	3	5
7.	1	1	2
8.	-	1	1
	25	26	51

Nach übereinstimmenden Angaben in der Literatur ist die Erkrankungswahrscheinlichkeit für beide Geschlechter gleich hoch (ALLEN, SPIER u.a.); einige Autoren

geben ein geringes Überwiegen der Häufigkeit bei Frauen an (BELISARIO; MacDONALD; RODÉ).

Prädilektionsalter für das Melanom ist die Zeitspanne vom 3. bis 7. Lebensjahrzehnt unter Bevorzugung der 4. Dekade (RODÉ; MIESCHER; MacDONALD u.a.), wenn der Tumor nach der Pubertät auch in jedem Alter auftreten kann. Bei Kindern und Jugendlichen wurden nur ganz vereinzelte Fälle beschrieben.

In den letzten Jahren bemerkten verschiedene Autoren (z.B. RODÉ und KRESBACH) eine Zunahme der Melanommorbidität, die sich auch innerhalb des Einzugsgebietes der hiesigen Klinik feststellen ließ, doch erlaubt die geringe Zahl der eigenen Fälle hierzu keine sichere Aussage.

B.2. Lokalisation der Primärtumoren

Bei unseren Patienten entwickelten sich die Primärtumoren hauptsächlich in der Kopf-, Hals- und Brustregion, vor allem bei den Männern, während bei den Frauen ganz überwiegend die unteren Extremitäten betroffen waren (s. Tab. 2). Die Primärtumoren waren bis auf einen, der sich in der Konjunktiva bulbi entwickelte, ausnahmslos im Hautbereich gelegen. Ganz ähnliche geschlechtsgebundene Lokalisationsverhältnisse beschreibt WILDNER (1963); in seiner Tumorstatistik finden sich Unterschenkelmelanome fünfmal häufiger bei Frauen als bei Männern.

Tabelle 2: Lokalisation der Primärtumoren

Lokalisation	Männer	Frauen	Summe
Kopf	5	4	9
obere Extremität und Schulter	4	4	8
Brust	6	-	6
Bauch	-	1	1
Rücken	1	1	2
untere Extremität (ohne Fuß)	4	11	15
Fuß	4	5	9
Genitale	1	-	1
	25	26	51

Seiner Ansicht nach ist es naheliegend, das gehäufte Vorkommen der Tumoren im Kopf-, Hals- und Rückenbereich beim männlichen Geschlecht auf den chronischen Reiz der Sonneneinstrahlung zurückzuführen, dem Männer in erhöhterem Maße ausgesetzt seien als Frauen. Auch KRESBACH fand eine Häufung der Tumoren bei den Männern im Kopf-Hals-Bereich, bei den Frauen dagegen eine gleichmäßige Verteilung über den ganzen Körper. Nach Meinung der meisten Autoren (DLLACRÉTAZ u. JAEGER; RODÉ u.a.) stellen die unteren Extremitäten und der Kopf-Hals-Bereich - seltener Stamm, obere

Extremitäten, Sacroanalregion und Genitalien - die häufigsten Ausgangspunkte für Melanome dar, wenn auch der Sitz des Primärtumors an jeder Körperstelle, auf den Schleimhäuten, im Auge und sehr selten an inneren Organen gelegen sein kann (RODÉ). So gibt WILDNER u.a. Gehirn, Mediastinum, Brustwirbelsäule und Nebenniere als Primärlokalisation an. Etwa 8o % aller Melanome gehen jedoch von der Haut aus (SPENCER; RODÉ; WILDNER).

B.3. Einteilung nach pathogenetischen Gesichtspunkten

Der Versuch, eine Einteilung sämtlicher Melanome in spontan sich entwickelnde, aus einem Naevus hervorgehende und im Bereich einer M.c.p. entstehende Formen bereitet erhebliche Schwierigkeiten (worauf z.B. auch KOPF u. ANDRADE hinweisen) und kann letztlich nur einer mehr oder weniger willkürlich vorgenommenen Eingruppierung der einzelnen Typen gleichkommen. Ist man doch dabei fast ausschließlich auf die subjektiven - und daher oft recht fragwürdigen - anamnestischen Angaben der Patienten angewiesen; doch ist es auch dem objektiv urteilenden erfahrenen Kliniker unmöglich, eine beginnende M.c.p., die sich als kleiner, schwarz-brauner Fleck manifestiert, von einem tardiven Naevuszellnaevus zu unterscheiden (GARTMANN). Andererseits erlaubt die Histologie höchstens im Frühstadium die Abgrenzung einer maligne entartenden M.c.p. von den beiden anderen Formen; in fortgeschrittenen Fällen kann man nicht mehr zuverlässig beurteilen, aus welchem präexistenten Typ sich das Melanom entwickelt

hat (KOPF u. ANDRADE). So erklären sich zum Teil auch die bereits erwähnten, ausgesprochen uneinheitlichen Literaturangaben zur Pathogenese des Melanoms, z.B. differieren die Zahlen über die Häufigkeit naevogen entstandener Formen von 1o % (ALLEN) bis 8o % (DECKNER). Man kommt beim Vergleich verschiedener Statistiken zu dem Ergebnis, daß die naevogen entstehenden Melanome (etwa 4o bis 5o %) die häufigsten sind, die aus einer M.c.p. hervorgegangenen etwa 25 bis 3o % der Fälle ausmachen (RODÉ; MIESCHER) und die sich in scheinbar unveränderter Haut entwickelnden am seltensten vorkommen. Wir fanden folgende Einteilung:

Tabelle 3: Klassifizierung der Melanome

Histolog. Typ	Männer	Frauen	Summe
Naevuszellnaevus	9	12	21 (41 %)
M.c.p.	12	9	21 (41 %)
Melanom d'emblée	4	5	9 (18 %)
	25	26	51

Die Melanome nehmen also zu jeweils 41 % ihren Ausgang von einem Naevuszellnaevus und einer M.c.p., zu 18 % gingen sie aus scheinbar unveränderter Haut hervor.

B.4. Zur Vorgeschichte

In der Mehrzahl der eigenen Fälle führten Farbänderung, Blutung oder Exulzeration des Tumors, seltener der Befall der regionären Lymphknoten, die Patienten zum Arzt. Die durchschnittliche Zeitdauer von der Entdeckung auffälliger Hautveränderungen (Mobilisierungssymptome) bis zum Aufsuchen des Arztes betrug etwas mehr als ein Jahr, wobei Männer einige Zeit früher zur Behandlung kamen als Frauen. In 12 Fällen (2o %) wurde in der Vorgeschichte die Traumatisierung eines Naevus angegeben. Es wurde schon gesagt, daß man diesen anamnestischen Angaben keine allzu große Bedeutung zumessen kann, da in den meisten Fällen ein bereits entwickeltes, vorher nicht beachtetes Melanom traumatisiert und nachträglich das Trauma fälschlicherweise als Ursache der Tumorentwicklung angesehen wird.

Der verschlimmernde Effekt unsachgemäßer Behandlungsmethoden auf die weitere Entwicklung des als "Noli me tangere" unter den Tumoren sattsam bekannten Melanoms wird allerdings immer wieder bestätigt (DELACRÉTAZ u. JAEGER u.a.). So konnten wir z.B. auch bei einem unserer Patienten, der eine vermeintliche Warze am Mundwinkel mit Höllenstein geätzt hatte nach 4 Monaten eine schrankenlose Metastasierung des Tumors feststellen.

C. Therapie

C.1. Stadieneinteilung bei Therapiebeginn

Bei der Beurteilung unserer therapeutischen Ergebnisse werden nur die histologisch verifizierten Fälle berücksichtigt (25 Männer, 26 Frauen, insgesamt also 51 Patienten). Von diesen 51 Fällen befanden sich bei Behandlungsbeginn 72,5 % klinisch im Stadium I (Stadieneinteilung nach SYLVÉN), 2o % im Stadium II und 7,5 % im Stadium III (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Klinischer Status der 51 histologisch gesicherten Fälle bei Therapiebeginn

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	insgesamt
Männer	15=29,5%	7=14%	3=6%	25
Frauen	22=43%	3=6%	1=1,5%	26
Summe	37=72,5%	1o=2o%	4=7,5%	51

C.2. Beobachtungszeit nach Therapiebeginn

Von den 51 eigenen Fällen konnten 9 über einen Zeitraum von 5 Jahren und mehr verfolgt werden; davon verstarb noch 1 Patient während des 6. Beobachtungsjahres. Die übrigen (2o) kamen entweder vorher

ad exitum, oder die Beobachtungszeit von 5 Jahren war seit Behandlungsbeginn noch nicht erreicht (21) (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Beobachtungszeit seit Behandlungsbeginn

Zeitdauer	Männer	Frauen	Summe
weniger als 1 Jahr	9	4	13
davon verstarben	7	-	7
1 Jahr und länger	3	6	9
davon verstarben	3	1	4
2 Jahre und länger	7	4	11
davon verstarben	4	1	5
3 Jahre und länger	2	1	3
davon verstarben	1	1	2
4 Jahre und länger	1	5	5
davon verstarben	-	2	2
5 Jahre und länger	3	6	9
davon verstarben	1	-	1
	25	26	51

Die Todesursache wurde durchweg nicht autoptisch gesichert, doch besteht kein Zweifel, daß in fast allen Fällen der Exitus letalis dem Melanom zuzuschreiben war, da ante finem eine generelle Metastasierung nachweisbar war oder zumindest begründeter Verdacht dafür bestand. Todesfälle, deren Ursache ungeklärt blieb, wurden dem Melanom zur Last gelegt. Das Schicksal von 3 Patienten konnte nicht weiter verfolgt werden.

C.3. Behandlungsmethoden und Therapieergebnisse

In der folgenden Tabelle sind die therapeutischen Maßnahmen und die Therapieergebnisse zueinander in Beziehung gesetzt.

Tabelle 6: Behandlungsmaßnahmen und Therapieergebnisse.

Behandlungsmethode	Zahl der Fälle	Todesfälle	nicht weiter verfolgt
Exzision (teils mit, teils ohne Ausräumung der regionären Lymphknoten)	14	4	2
Röntgenvorbestrahlung und Exzision	11	3	1
Exzision und Röntgennachbestrahlung	9	3	-
Röntgenvorbestrahlung, Exzision, Röntgennachbestrahlung	2	1	-
Röntgenbestrahlung oder "schnelle Elektronen"	7	4	-
Kombination mehrerer Behandlungsmethoden	6	4	-
Nur Zytostatica	2	2	-
	51	21	3

C.4. Beurteilung der eigenen therapeutischen Maßnahmen im Vergleich mit der Literatur

Aus diesen Ergebnissen läßt sich die Überlegenheit der einen oder anderen Behandlungsmethode nicht ableiten. Die chirurgisch behandelten Fälle schneiden wohl nur scheinbar besser ab, da sie z.T. nur für eine kurze Zeit beobachtet werden konnten; würden die 8 röntgenologisch behandelten, histologisch nicht verifizierten Fälle mit einbezogen, so könnte die Strahlenbehandlung etwa gleich gute Resultate aufweisen wie die chirurgische. Das Zahlenmaterial ist allerdings zu klein, um eine Diskussion dieser Befunde zuzulassen.

Zwar besteht in Einzelheiten der Melanomtherapie noch keine Übereinstimmung der Meinungen, doch hat sich inzwischen allgemein die Erkenntnis durchgesetzt, daß keiner der derzeitigen Behandlungsmethoden der Vorzug gebührt, sondern daß ein Vergleich der Erfolge chirurgischer und radiologischer Therapiemaßnahmen durchweg gleichwertige Ergebnisse erkennen läßt, wenn der maligne Prozeß im Stadium I therapeutisch angegangen wird (GERTLER u. GARTMANN; KORTING; SCHUERMANN u.a.). BODE, SCHUERMANN u.a. weisen darauf hin, daß man die chirurgischen und radiologischen Behandlungsstatistiken nicht ohne weiteres vergleichen kann, u.a. deshalb nicht, weil die Strahlentherapeuten sich in ihren Statistiken nur auf morphologische Kriterien stützen und dadurch

zu besseren Ergebnissen gelangen. Von ausschlaggebender Bedeutung für den Behandlungserfolg ist jedenfalls der Zeitpunkt der Therapieaufnahme, da im Stadium der Metastasierung weder die eine noch die andere Behandlungsmethode, noch eine Besserung des desolaten Zustands, in welchem sich dann die meisten Patienten befinden, herbeiführen kann (GERTLER; SCHUERMANN).

In neuerer Zeit legen namhafte Dermatologen (GERTLER; SPIER; KORTING u.a.) den Schwerpunkt mehr auf die chirurgische Behandlungsmethode: Die Totalexzision unter dreidimensionaler Mitnahme von mindestens 3 cm gesunden Gewebes bietet den Vorteil, gleichzeitig die Diagnose zu liefern, eine wirkungsvolle Therapie darzustellen und eine Beurteilung des Operationserfolges zu ermöglichen. Wenn die Schnittränder der histologischen Gefrierschnitte noch Tumorgewebe aufweisen, muß nachbehandelt werden (GERTLER).

Auch an der hiesigen Klinik wird eine operative Behandlungsmethode bevorzugt, über deren besondere Methodik anderenorts berichtet wird.

Die Ansichten zur Lymphknotenbehandlung im Stadium I sind uneinheitlich. Klinisch unveränderte Lymphknoten können nach KORTING, SPIER, TAPPEINER u.a. belassen werden, da die prophylaktische Behandlung nichts nützt, sondern im Gegenteil, die chirurgische Ausräumung und die Bestrahlung der Lymphknoten

Eingriffe darstellen, die eine Ausbreitung von Tumorzellen begünstigen könnten, so daß eine intensive Behandlung bereits befallener Lymphknoten vorteilhafter ist (WOLFRAM).

Mit der Nachbestrahlung des Tumorgebietes sollte man deshalb zurückhaltend sein, weil sie dem Aufplatzen der Operationsnähte und der Entstehung schlecht heilender Ulzera Vorschub leisten kann (GERTLER; EWALD u. SCHRUDDE). Die Nachbestrahlung ist dann angebracht, wenn aus der histologischen Kontrolle des Operationspräparates ersichtlich ist, daß das Melanom nicht radikal genug entfernt wurde (GERTLER).

C.5. Darstellung und Beurteilung der Therapieergebnisse bezogen auf die Stadieneinteilung im Vergleich mit der Literatur.

Insgesamt ergeben sich in unserer Aufstellung folgende Beziehungen zwischen Stadieneinteilung und Behandlungsergebnissen (s. Tab. 7).

9 Fälle, die im Stadium I zur Behandlung kamen, konnten also über 5 Jahre lebend beobachtet werden. Davon verstarb noch einer im 6. Beobachtungsjahr. Von den übrigen 28 Fällen im Stadium I, die im Durchschnitt nur über 3 Jahre beobachtet wurden, überlebten 21. Ein Fall konnte im Stadium II über 4 Jahre lebend beobachtet werden, die anderen ver-

starben alle nach einer durchschnittlichen Überlebenszeit von etwa 2 Jahren. Im Stadium III schließlich vermochten auch Palliativmaßnahmen keine Lebensverlängerung auf über 5 Jahre herbeizuführen; die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 2 Jahre.

Tabelle 7: Therapieergebnisse, bezogen auf die Stadieneinteilung.

Stadium	Zahl der Fälle	Todesfälle	Überlebende	Beobachtungszeit
I	9	1	8	5 Jahre
	28	7	21	3 Jahre^{x}
II	9	9	-	5 Jahre
	1	-	1	4 Jahre
III	4	4	-	2 Jahre
	51	21	3o	

Die meisten Statistiken stimmen darin überein (s. POPPE), daß die Überlebensrate im Stadium I kleiner als 6o % ist (nach UEBERMUTH 3o %), im Stadium II etwa 3o % (UEBERMUTH 1o %) und im Stadium III höchstens 1-2 % beträgt.

)^{x} im Durchschnitt

Aus diesen Daten erhellt sich die eminente Bedeutung der Frühdiagnose des Melanoms. Wenn erst die Streuung einmal eingesetzt hat (also im Stadium II), so ist der Erfolg jeder Therapiemaßnahme fragwürdig (GERTLER), allein schon deshalb, weil mehr als 25 % aller Melanome (nach RODÉ noch weitaus mehr) gleichzeitig lymphogen und hämatogen oder ausschließlich frühzeitig hämatogen metastasieren sollen (SYLVÉN).

D. Zur Prognose

D.1. Einfluß des Geschlechts auf die Prognose

An den 21 Todesfällen, die unsere Statistik aufweist, sind die Frauen nur mit 6 Fällen beteiligt. Die Überlebenschance der Frauen gegenüber den Männern scheint also weitaus höher zu sein. Unter Mitberücksichtigung der histologisch nicht erfaßten, nur strahlenbehandelten Patienten würden sich die Ergebnisse zugunsten der Männer um einen geringen Prozentsatz verbessern. Der Grund für die günstigeren Resultate bei unseren weiblichen Patienten ist vielleicht darin zu sehen, daß der Anteil der Frauen, die sich bei Behandlungsbeginn im Stadium I befanden, erheblich höher ist (43 %) als derjenige der Männer (29,5 %); andererseits sind an den Fällen, die im Stadium II zur Behandlung kamen, die Männer mit 14 % beteiligt, die Frauen dagegen nur

mit 6 %. Auch die Überlebenszeit der verstorbenen weiblichen Patienten war mit durchschnittlich ca. 3 Jahren um 1 1/2 Jahre länger als die der männlichen.

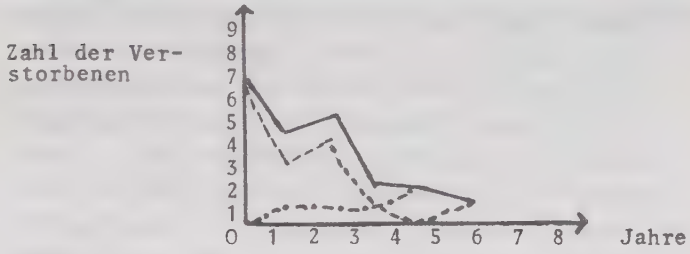
Im allgemeinen wird in den Statistiken die Prognose beider Geschlechter etwa für gleich gehalten; nur vereinzelt finden sich in der Literatur Hinweise für eine bessere Überlebenschance der Frauen, z.B. bei CONWAY (1956), der den Heilungserfolg beim weiblichen Geschlecht für doppelt so hoch einschätzt wie beim männlichen.

D.2. Einfluß von Größe, Lokalisation und Ausgangssubstrat des Primärtumors auf die Prognose

Ein Einfluß von Größe und Lokalisation des Primärtumors auf die Prognose war bei unserem Krankengut nicht festzustellen; die Erfahrung, daß die auf dem Boden einer M.c.p. sich entwickelnden Melanome prognostisch günstiger zu beurteilen sind (KORTING), konnten wir dagegen bestätigen: Die Mehrzahl (1o) der 21 Todesfälle waren solche mit Melanomen, die aus einem Naevus hervorgingen, 7 von ihnen waren Träger eines Melanoms, das sich auf unveränderter Haut entwickelt hatte und nur bei 4 Fällen bildete eine M.c.p. den Ausgangspunkt des Tumors.

D.3. Behandlungsdauer und Mortalitätsfrequenz

Betrachtet man die Häufigkeit der Todesfälle innerhalb unseres Krankengutes, bezogen auf die Beobachtungszeit, so wird deutlich, daß die Zahl der Verstorbenen besonders hoch ist im 1. Jahr nach Therapiebeginn und sich in den folgenden Jahren zunehmend verringert (s. Kurve).



Mortalitätsfrequenz unserer Fälle in Beziehung zur Beobachtungszeit.

——— Männer u. Frauen
-.-.-. Frauen
– – – – –Männer

Diesen Kurvenverlauf bestimmt weitgehend die Sterbeziffer der Männer, während die Zahl der verstorbenen Frauen über die ganze Dauer der Beobachtungszeit ziemlich konstant bleibt; der Einfluß des klinischen Stadiums bei Therapiebeginn und die Behandlungsart bleiben dabei unberücksichtigt.

Ähnliche Werte fand KRESBACH (in seiner Aufstellung kamen 11 von 19 Verstorbenen innerhalb des 1. Jahres ad exitum, der Rest verteilte sich etwa gleichmäßig auf die folgenden 4 Jahre), der daraus den Schluß zieht, daß das Überleben des ersten Jahres nach Behandlungsende vielleicht eine gewisse Chance für einige weitere Lebensjahre bietet. RODÉ bezeichnet das 2. Jahr nach Behandlungsende als kritisch.

III. ZUSAMMENFASSUNG

An der hiesigen Klinik wurden von 1956 bis 1966 59 Patienten mit der klinischen Diagnose Melanom registriert. Davon ließen sich 51 Fälle (86 %) histologisch bestätigen. Das Geschlechtsverhältnis war etwa gleich (3o Männer, 29 Frauen), der Häufigkeitsgipfel der Erkrankungsfrequenz lag in der 4. Dekade. Die Tumoren waren bei den Männern hauptsächlich im Hals-Rücken-Bereich lokalisiert, bei den Frauen waren überwiegend die unteren Extremitäten betroffen. Die Primärtumoren entwickelten sich - von einem abgesehen, der von der Konjunktiva bulbi ausging - alle im Hautbereich. Sie entstanden zu jeweils 41 % aus einem Naevuszellnaevus und einer M.c.p. und zu 18 % aus scheinbar unveränderter Haut. Dem Versuch, eine Einteilung der Melanome in diese 3 Formen vorzunehmen, sind durch die dazu notwendige Auswertung der subjektiven anamnestischen Angaben der Patienten enge Grenzen gesetzt. Von der Entdeckung auffälliger Hautveränderungen (Blutung, Farbänderung, Vergrößerung eines Naevus usw.) bis zur Konsultation eines Arztes verging durchschnittlich etwas mehr als ein Jahr; Frauen kamen dabei etwas später zur Behandlung als Männer. Eine Beziehung zwischen dieser Latenzzeit und der Prognose ließ sich nicht feststellen. Etwa 2o % der Patienten gaben anamnestisch eine Traumatisierung des Melanoms an. Bagatelltraumen - wie einmalige Stoßverletzung eines Naevus - ist u.E. jedoch keine größere

Bedeutung zuzumessen. Bei Therapiebeginn befanden sich 37 Patienten (72,5 %) klinisch im Stadium I, 1o (2o %) im Stadium II und 4 (7,5 %) im Stadium III. 9 Patienten konnten lebend über einen Zeitraum von 5 Jahren verfolgt werden, davon verstarb nachher noch einer. 2o Fälle (42 %) kamen vor Ablauf von 5 Jahren ad exitum, für die übrigen lebenden (21) erstreckte sich die Beobachtungszeit von wenigen Monaten bis auf über 4 Jahre. Eine Bestätigung des Exitus letalis aufgrund des Melanoms durch den Sektionsbefund steht in fast allen Fällen aus, doch war in der Mehrzahl der Fälle auch durch klinische Beobachtung festzustellen, daß das Melanom den Exitus letalis ursächlich bedingt hatte. Ungeklärte Todesfälle wurden als durch das Melanom verschuldet angesehen.

Unsere Behandlungsergebnisse lassen wegen des zu kleinen Zahlenmaterials keine Diskussion über Vor- und Nachteile der einen oder anderen von uns durchgeführten Therapiemaßnahmen zu. Wir beobachteten 9 Fälle im Stadium I lebend über 5 Jahre. Davon kam noch einer im 6. Beobachtungsjahr ad exitum. Im Stadium II überlebte keiner der Fälle 5 Jahre (einer wurde über 4 Jahre lebend beobachtet), ebenso im Stadium III. Ähnliche Fünfjahresheilungsdaten finden sich in fast allen Melanomstatistiken.

Aus diesen Resultaten ist die grundlegende Bedeutung der Früherkennung des Melanoms ersichtlich, auf die zu Recht immer wieder hingewiesen wird.

Wir konnten keine Beziehung zwischen Größe und Lokalisation des Primärtumors und der Überlebenszeit feststellen. Fälle mit Melanomen, die auf dem Boden einer M.c.p. entstanden waren, hatten eine bessere Prognose als die übrigen. Weiter fanden wir weitaus bessere Überlebenschancen unserer weiblichen Patienten gegenüber den männlichen. Die 21 Todesfälle verteilen sich auf 15 Männer und 6 Frauen. Der Grund dafür besteht möglicherweise darin, daß an den Fällen, die im Stadium I zur Behandlung kamen, die Frauen mit 22 und die Männer nur mit 15, umgekehrt letztere an den Fällen, die sich bei Behandlungsbeginn im Stadium II befanden, mit 7, erstere mit 3 beteiligt waren. Die am Tumor verstorbenen weiblichen Patienten lebten durchschnittlich ca. 1 1/2 Jahre länger als die männlichen.

Die Mortalitätsfrequenz war innerhalb des eigenen Krankengutes bei den Männern am höchsten im ersten Jahr nach Behandlungsbeginn; die Zahl der verstorbenen Frauen blieb dagegen vom 1. bis zum 5. Jahr nach Therapieaufnahme ziemlich konstant.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß - solange die grundsätzlichen Fragen um die Pathogenese des Melanoms noch nicht gelöst sind - die Früherfassung praktisch die einzig wirksame Waffe gegen den zwar seltenen, aber dafür sich durch äußerste Bösartigkeit und Unberechenbarkeit auszeichnenden Tumor ist. Keine der heutigen Therapiemethoden kann für sich in Anspruch nehmen, die erfolgreichste zu sein; von entscheidender Bedeutung ist allein der Behandlungsbeginn. Die Zusammenarbeit des Dermatologen mit dem Chirurgen und Strahlentherapeuten in Diagnostik und Therapie ist unerläßliche Voraussetzung für eine optimale Behandlung.

Die prophylaktischen Möglichkeiten im Rahmen der Melanombekämpfung sind - heute jedenfalls noch - von verhältnismäßig geringer Bedeutung. Sie beschränken sich auf die Exzision von Naevi, die einer mechanischen Dauerirritation unterliegen, sowie von Naevi, die an Händen und Füßen lokalisiert sind. Darüber hinaus sollten alle im Erwachsenenalter auftretenden Naevuszellnaevi exstirpiert werden (UEBERMUTH). Eine weitere prophylaktische Maßnahme stellt die chirurgische oder radiologische Therapie der M.c.p., auch ohne Dauertraumatisierung (POPPE), dar. Frauen, die an Melanom erkrankt sind, ist in jedem Fall von einer Schwangerschaft abzuraten. Die Frage, ob bei einer Melanomerkrankten die Schwangerschaft unterbrochen werden soll, ist individuell zu beurteilen (GARTMANN).

IV. LITERATUR

ALLEN, A.C.: A reorientation on the histogenesis and chemical significance of cutaneous nevi and melanomas.
Cancer (Philad.) 2, 28 (1949)

-- Survey of pathologic studies of cutaneous diseases during world war II.
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 57, 19 (1948)

ALLEN, A.C. u. S. SPITZ: Histogenesis and clinicopathologic correlation of nevi and malignant melanomas.
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 69, 15o (1954)

-- A Clinopathological Analyses Malignant Melanoma of the Criteria for Diagnosis and Prognosis.
Cancer N.Y. 6, 1 (1953)

BAUER, K.H.: Das Krebsproblem.
Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg, S. 265-27o (1949)

BECKER, S.W.: Cutaneous Melanoma. A histologic study especially directed toward the study of melanoblasts.
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 21, 818 (193o)

-- Microscopic analysis of normal melanoblasts, nevus cells and melanoma cells.
In: Pigment cell growth, ed. by M. Gordon, p. 1o9, New York (1953)

BECKER, S.W.: Pitfalls in the Diagnosis and Treatment of Melanoma.
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 69, 11 (1954)

BELISARIO, J.C.: Cancer of the skin.
Butterworth & Co., London (1959)

BODE, H.G.: Die Behandlung des Melanoms.
Derm.Wschr. 144, 1064 (1961)

BOHNSTEDT, R.M.: Diagnose und Differentialdiagnose des malignen Melanoms.
Strahlentherapie 107, 354 (1958)

CHARALAMBIDIS, Ph. u. W.B. PATTERSON: A clinical study of 250 Patients with Malignant Melanomas.
Surg. Gynec. Obstetr. 115, 333 (1962)

CONWAY, H.: Melanoma. In: Tumors of the Skin.
Thomas Publishers, Springfield/Illinois (1956)

COUPERUS, M. u. R.C. RUCKER: Histopathological diagnosis of Malignant Melanoma.
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 70, 199 (1954)

DECKNER, K.: Zur Klinik der Melanome.
Beitr.Klin.Chir. 154, 159 (1932)

DELACRÉTAZ, J. u. H. JAEGER: Die Melanome. In: Dermatologie und Venerologie, hrsg. v. H.A. Gottron u. W. Schönfeld, Bd. IV, S.591, Thieme: Stuttgart (1960)

DUBREUILH, W.: De la mélanose circonscrite précancéreuse.
Ann.Derm.Syph. (Paris) 3, 129, 205 (1912)

DUPERRAT, M.B.: Le mélanome juvenile. Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 62, 5oo (1955)

EMMRICH, P.: Das maligne Melanom. Wien.klin.Wschr. 77, 299 (1965)

EWALD, H.W. u. J. SCHRUDDE: Pigmentnaevus, Naevuszellnaevus und maligne Melanome. Diagnostik und Therapie. Hippokrates 35, 16 (1964)

FITZPATRICK, T.B. u. H.W. CLARK: Problems in the Diagnosis of Malignant Melanoma. In: Tumors of the Skin. Year Book Medical Publishers. INC. 1965, Chicago

FRIEDERICH, H.C.: Korrektive Dermatologie. In: Lehrbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten, von E. Riecke, hrsg. v. H.G. Bode u. G.W. Korting, S. 835, Fischer: Stuttgart (1962)

GARTMANN, H.: Das problastomatöse Stadium des Melanoms, seine Erkennung und Behandlung. Aesth.Med. 11, 2o1 (1962)

-- Zur Klinik und Therapie der Melanome. Med. Welt 11, 574 (1962)

-- Topographische Probleme des Melanoms. Arch.klin.exp.Derm. 219, 13o (1964)

-- Traumatische Faktoren bei der Melanomentstehung? Münch.med.Wschr. 1o6, 2o86 (1964)

GARTMANN, H. u. K. THURM: Juveniles Melanom der Augenbindehaut.
Derm.Wschr. 142, 8o5 (196o)

GERTLER, W.: Zur Behandlung des Melanoms.
Derm.Wschr. 151, 2o15 (1965)

GERTLER, W. u. H. GARTMANN: Zur Behandlung des Melanoms und seiner Vorstufen.
Derm.Wschr. 136, 11o9 (1957)

-- Die Bedeutung des Traumas für die Entstehung des Melanoms.
Berufsdermatosen 7, 239 (1959)

GOTTRON, H.A.: Karzinomentwicklung in der Haut.
Dtsch.med.Wschr. 1957, 82, 761, 777, 778, 8o2, 815.

GRUPPER, Ch.: Activité antityrosinasique du sérum. Note préliminaire sur les possibilités d'un séro-diagnostic du mélanome malin.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 61, 145 (1954)

GRUPPER, Ch., T.B. FITZPATRICK, A.B. LERNER u. A. KUKITA: La détection de la tyrosinase dans les cellules pigmentaires normales et pathologiques de la peau à l'aide de la tyrosine radio-active. Méthode originale sur lame: ses applications dans le domaine du mélanome malin.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 61, 35 (1954)

HAMPERL, H.: I. Haut und Hautdrüsen. h) Tumoren. In: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie u. pathologischen Anatomie, 22. und 23. berichtigte Aufl., S. 756; Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957

HEITE, H.J.: Bericht über das Symposium "maligne Melanome", Freiburg 1962. Hautarzt 14, 554 (1963)

-- Geschwülste der Haut. In: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten, hrsg. v. H. Bartelheimer u. H.J. Maurer, S.96o; Thieme: Stuttgart 1962

HERZBERG, J.J.: Melanome. Aesth. Med. 11, 363 (1962)

-- Zur Diagnostik und Therapie der Melanocytoblastome. Arch.klin.exp.Derm. 2o3, 142 (1956)

-- Pigmentstörungen. Materia Medica Nordmark 17, 49 (1965)

HUTCHINSON: J.Arch.Surg. (London) 3, 315 (1891); 5, 252 (1894)

JÄNISCH, W. u. B. SCHULZE: Vergleichende Untersuchungen über die Malignität der Melanocytoblastome des Auges und der Haut. Arch.klin.exp.Derm. 217, 6o (1963)

JERNSTRÖM, P. u. G.E. APONTE: Am.J.Clin.Path. 26, 1341 (1956)

KALKOFF, K.W.: Zur Therapie von Melanomalignomen und Naevuszellnaevi. Strahlentherapie 98, 59 (1955)

KOPF, A.W. u. R. ANDRADE: Ann.N.Y. Acad.Sci. 1oo, 2oo (1963)

KORTING, G.W.: Über Klinik und Therapie der Melanome. Dtsch.Ärztebl. 61, 367 u. 455 (1964)

KRESBACH, H.: Untersuchungs- und Behandlungsergebnisse beim Melanomalignom. Zschr.Haut-u.Geschl.-Kr. 38, 388 (1965)

KREYSEL, H.W., F. SCHANDELMEYER, P.J. UNNA u. E.WOTZKA: Malignes Melanom auf Tierfellnaevus. Zschr.Haut-u.Geschl.-Kr. 39, 66 (1965)

LUND, H.Z. u. G.D. STOBBE: Amer.J.Path. 25, 1117 (1949)

MacDONALD, E.J.: The epidemiology of skin cancer, Symposium on the psoralens and radiant energy. J.invest.Derm. 32, 379 (1959)

MASSON, P.: Les Naevo-carcinomes. Presse méd. 31, 714 (1923)

-- Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. Ann.anat.path. 3, 417 u. 657 (1926)

-- Pigment cells in Man. In Biology of Melanomas. Spec.Publ.N.Y. Acad.Sci. 4, 15 (1948)

-- Tumeurs humaines, 2. Aufl. Maloine: Paris (1956)

MELNITZKY, F.: Das Melanomalignom. Strahlentherapeutisches Referat.
Wien.klin.Wschr. 77, 293 (1965)

MIESCHER, G.: Die Entstehung der bösartigen Melanome der Haut.
Virchows Arch.path.Anat. 264, 86 (1927)

-- Präcanceröse Vorstadien der Melanose. Präcanceröse Melanose. In: Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten, hrsg. v. J. Jadassohn, Bd. XII/3, S. 1o85; Springer: Berlin-Göttingen-Heidelberg (1933)

-- Über melanotische Präcancerose.
Oncologia (Basel) 7, 92 (1954)

-- Über metastatische Invasion der Epidermis durch Tumorzellen (Melanom, Mamma-Carcinom).
Oncologia (Basel) 8, 2o3 (1955)

-- Über Klinik und Therapie der Melanome.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 2oo, 215 (1955)

-- Über Klinik und Therapie der Melanome.
Strahlentherapie 1o2, 1 (1957)

-- Schweiz.med.Wschr. 56, 788 (1926)

MIESCHER, G. u. A. HUNZIKER: Zur Behandlung der Melanome.
Schweiz.med.Wschr. 1958, 2o3-2o6

MISHIMA, Y. u. F. SCHAUB: Origin of the nevus all. Proc.XII.Intern.Derm.Kongreß Exerpta medica foundation, Amsterdam 1963, S. 1588

MUNDT, E.D., E.A. GURALNECK u. J.W. RAKER: Malignant Melanoma. A clinical study of 427 Cases. Ann. of Surg. 162, 15 (1965)

NÖDL, F.: Zur Histologie des malignen Melanoms. HNO-Wegweiser fachärztl. Praxis 16, 171 (1968)

NOSKO, L. u. S. TAPPEINER: Therapie und Verlauf maligner Melanome. Strahlentherapie 95, 389 (1954)

PINKUS, H. u. Y. MISHIMA: Ann.N.Y. Acad.Sci. 100, 256 (1963)

POPPE, H.: Klinik und Therapie der Melanome unter besonderer Berücksichtigung der fortgeschrittenen Stadien. Derm.Wschr. 148, 325 (1963)

RODÉ, I.: Die klinischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des Melanoblastoms. Akadémiai Kiadó, Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest (1962)

SCHUERMANN, H.: Pigmentierungen der Haut, Naevi, maligne Melanome. Dtsch.Med.Wschr. 87, 1521 (1962)

SCHUHMACHERS-BRENDLER, R.: Beitrag zur Klinik und Histologie der Naevi naevozellulares sowie des juvenilen Melanoms.
Arch.klin.exp.Derm. 217, 577 (1964)

SINNER, W.: Die moderne Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms.
Praxis 51, 43o (1962)

SPENCER, R.P.: Malignant Melanoma.
New Engl.J.Med. 253, 18 (1955)

SPIER, H.W.: Melanomalignom - Probleme.
Fortschr.prakt.Dermat. u. Vener., Bd.4, 2o3 (1962)

SPITZ, S.: Melanomas in Childhood.
Am.J.Path. 24, 591 (1948)

STEIGLEDER, G.K. u. K. WELLMER: Zur Abgrenzung des sogenannten juvenilen Melanoms.
Arch.klin.exp.Derm. 2o2, 556 (1956)

-- Differentialdiagnose des benignen juvenilen Melanoms.
Zschr.Haut-u.Geschl.-Kr. 24, 95 (1958)

SWERDLOW, M.: Nevi, a Problem of Misdiagnosis.
Amer.J.Clin.Path. 22, 1o54 (1952)

SYLVÉN, B.: Malignant Melanoma of the Skin.
Acta radiol. (Stockh.) 32, 33 (1949)

TAPPEINER, S.: Therapie und Verlauf maligner Melanome.
Arch.Derm.Syph. (Berlin) 2oo, 251 (1955)

TRAPL, J., PALEČEK, L.J. EBEL u. M. KŮČERA: Origin and Development of Skin Melanoblastomas on the Basis of 33 Cases.
Acta derm.-venereol. 44, 377 (1964)

UEBERMUTH, H.: Fragen des Melanoms.
Zbl.f.Chir. 90, 517 (1965)

VENKEI u. BAKOS: Die praktische Bedeutung der Thermodifferenzuntersuchungen im Hinblick auf die Frühdiagnose der bösartigen Hautgeschwülste. In: V. Ungarische Krebstagung 1961 in Budapest, Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest 1962

VENKEI u. SUGÁR: Early Diagnosis, Pathohistology and Treatment of Malignant Tumors of the Skin.
S. 239, Akadémia Kiadó, Budapest 1965

VOLKSTÄDT, H.: Zur Behandlung melanotischer Hauttumoren.
Med.Klin. 12, 461 (1960)

WALTHER, H.E.: Krebsmetastasen.
Verlag Benno Schwabe, Basel 1948

WILDNER, K.: Zur Häufigkeit des malignen Melanoms.
Arch. Geschwulstforsch. 22, 71 (1963)

WOLFRAM, St.: Das Melanom.
Wien, klin. Wschr. 77, 295 (1965)

-- Über die kombinierte Behandlung der Melanomalignome der Haut.
Wien.klin.Wschr. 64, 241 (1952)

WORINGER, F.: A propos du mélanome juvénile de Spitz.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 62, 531 (1955)

Herrn Professor Dr. med. A. S c h i m p f bin ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit sehr dankbar.

LEBENSLAUF

Im 14.6.1942 wurde ich, Ulrich Henn, als Sohn der Eheleute Emil und Hilde Henn in Simmern geboren. Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Simmern. 1952 wurde ich in die Sexta des Staatlichen Neusprachlichen Gymnasiums in Simmern aufgenommen, wo ich 1961 auch die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1961 bis einschließlich Wintersemester 1963/64 studierte ich Medizin an der Philipps-Universität in Marburg. Dort bestand ich 1962 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1963 die Ärztliche Vorprüfung. Ich setzte das Studium bis zum Wintersemester 1964/65 in Hamburg fort, anschließend in Homburg/Saar, wo ich im Sommer 1967 (24.7.67) die Ärztliche Prüfung bestand.

Im Dezember 1967 und Januar 1968 arbeitete ich als Medizinalassistent auf der Dermatologischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Ludwigshafen-Rhein. Vom 1.2.1968 bis 31.7.1968 habe ich meine Tätigkeit als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Miesbach/Obb. und vom 1.9.1968 bis 31.12.1968 auf der Gynäkologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Simmern/Hunsrück fortgesetzt.

Gahmig-Druck · 63 Gießen 1 · Klinikstr. 21 · Tel. 791972

Gahmig-Druck · 63 Gießen 1 · Klinikstr. 21 · Tel. 79 19 72